

Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Noguchi E, Ozaki N, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, <u>Arinami T.</u>	DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia.	Pharmacogenomics J				2011 (In press)
Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M	Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study.	J Inherit Metab Dis				2011 (In press)
Monden Y, Yamagata T, Kuroiwa Y, Takahashi T, Mori M, Fukuda T, Sugie H, Momoi M	A case of ADEM with atypical MRI findings of a centrally-located long spinal cord lesion	Brain Dev				2011 (In press)
Oguma M, Morimoto A, Takada A, Kashii Y, Fukuda T, Mori M, Yamagata T, Sugie H, Momoi M	Another promising treatment option for neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus syndrome by oral high-dose dexamethasone pulse: Lymphocyte markers as disease activity	Brain Dev				2011 (in press)
杉江陽子, 杉江秀夫	自閉症の原因診断と病態に基づいた治療の可能性について	精神科	19巻1号	70-76		2011

Sukigara S. et al.	Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia.	Neuromuscul Disord	22(2)	162-5	2012
Sato S et al.	Confirmation of the efficacy of vitamin B(6) supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy.	Muscle Nerv	45(3)	436-40	2012
Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazaki H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J, Japanese Mental Retardation Consortium.	Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental retardation.	J Hum Genet			2012 (advanced publication)
Shimada T, Kitamoto A, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T 他.	Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and tourette syndrome in a Japanese population. Research in Autism Spectrum Disorder				(in press)
Kawamura Y, Liu X, Shimada T, Otowa T, Kakiuchi C, Akiyama T, Umekage T, Sasaki T	Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and autistic traits as measured by the Autism-Spectrum Quotient in a non-clinical Japanese population	Asia Pac Psychiatry	3	128-136	
Shimajima K, Isidor B, Caignec CL, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T.	New microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features and delayed myelination.	Am J Med Genet	155A	532-6	2011

Ueda M, Sugiura C, Ohno K, Kakita A, Hori A, Ohama E, Vinters HV, Miyata H.	Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor 2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development.	Neuropathology	36	589-598	2011
Uemura Y, et al	Mild Parkinsonian signs in a community-swelling elderly population	Journal of the Neurological Sciences	304	61-66	2011
Nomura T, et al	Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in parkinson' s disease patients	Sleep Medicine	12	711-713	2011
中下聡子, ほか	多発性の大脳微小出血を認めたパーキンソニズム	神経内科	74	324-326	2011
和田健二, ほか	レビー小体型認知症	臨床と研究	88	9-12	2011
古和久典, ほか	Parkinson 病患者における葉酸・ビタミンB12 補充療法による高ホモシステイン血漿是正効果の臨床薬理学的検討—栄養障害関連因子の検討を含めて—	臨床薬理の進歩	32	46-52	2011
和田健二, ほか	レビー小体型認知症 (DLB)・認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) の治療	Geriatric Medicine	49	787-794	2011
	Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency.	Fertil Steril			(in press)

Kaneko H, Kitoh H, Matsuura T, Masuda A, Ito M, Mottes M, Rauch F, Ishiguro N, Ohno K.	Hyperuricemia cosegregating with osteogenesis imperfecta is associated with a mutation in GPATCH8.	Hum Genet	130	671-683	2011
#Kobayashi H, #Abe K, #Matsuura T (#equally contributed), Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Yang LW, Okuda H, Koizumi A.	Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes a type of spinocerebellar ataxia (SCA36) accompanied by motor neuron involvement.	Am J Hum Genet	89	121-130	2011
Ikeda Y, Nagai M, Kurata T, Yamashita T, Ohta Y, Nagotani S, Deguchi K, Takehisa Y, Shiro Y, Matsuura T, Abe K.	Comparisons of acoustic function in SCA31 and other forms of ataxias. 2011; 33:427-432.	Neurol Res	33	427-432	2011
Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I.	Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is rare in the Japanese population.	J Hum Genet			印刷中

オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群

opsoclonus-myoclonus syndrome

【ICD-10】G25.3

■診断 以下の三主徴

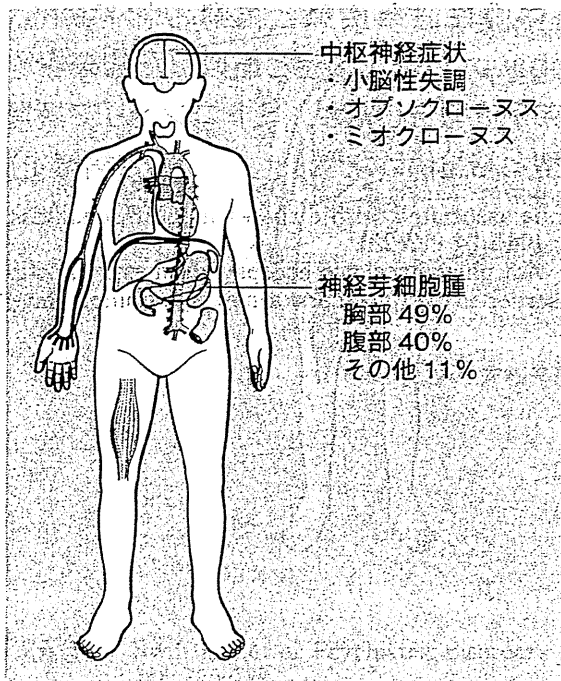
- (1) オプソクローヌス：水平方向，垂直方向などのあらゆる方向へのまったく不規則な眼球運動。dancing eye とも呼ばれる。
- (2) ミオクローヌス：ミオクローヌスは活動，運動などで誘発され，啼泣，興奮などでさらに増悪する。本症にみられるミオクローヌスは非常に細かい不随意運動で，あたかもそのために患者は不安な表情を示し，乳幼児では非常に不機嫌となる。その症候から“mini-polymyoclonia”とも表現される特徴的な不随意運動である。
- (3) 小脳性失調症

■治療 免疫抑制治療として，副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾン，プレドニゾン），ACTH，免疫グロブリン製剤，シクロホスファミド，リツキシマブなどが使用されている。最近，経口デキサメタゾン大量療法（high dose dexamethasone pulse therapy）も報告され，臨床効果および長期効果に優れているとされている。

■関連語・同義語 Kinsbourne 症候群，opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome，myoclonic encephalopathy，dancing eye syndrome

■解説 1962年，Kinsbourne が急性・亜急性に発症した不規則なミオクローヌスおよび異常眼球運動を伴う6例の小児を，新しい疾患として“乳児のミオクローヌス性脳症”

■所見



(myoclonic encephalopathy of infants) として報告した。副腎皮質ステロイドが効果を示すことも併せて報告した。

本症は小児では神経芽細胞腫に伴う傍腫瘍性あるいはウイルス感染に続発して発症することから，何らかの免疫反応が小脳，脳幹への障害を引き起こすと考えられている。近年はグルタミン酸受容体，特にGluRδ2抗体の陽性例が報告されている。免疫抑制薬による治療が主流であるが，本症の予後としては半数以上に何らかの神経学的後遺症（知的発達の遅れ，運動障害など）がみられる。（杉江秀夫）

- 【文献】 1) Ertle F, et al: Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 683-687.
 2) Hayward K, et al: Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. *J*

ミトコンドリア病

森 雅人, 杉江秀夫

ミトコンドリアは細胞内小器官であり、その主な機能は呼吸鎖（電子伝達系、ATP合成）による好氣的エネルギーの産生である。他にも脂肪酸やTCA回路に関連する代謝、ステロイド合成、アポトーシスなど多彩な機能がある。そのミトコンドリアの先天的（遺伝的）、後天的機能異常がミトコンドリア病となる。近年では糖尿病などのメタボリックシンドローム、癌、老化、神経変性疾患などにミトコンドリア機能の異常が報告され、ミトコンドリア機能障害が多くの疾患で注目されている。ほぼすべての細胞に存在するミトコンドリアの機能異常は、多系統的な臨床症状に関与する可能性はあるが、脳、骨格筋、心筋などのエネルギー需要の高い臓器に中核症状を示すミトコンドリア脳筋症は、エネルギー産生に関わる呼吸鎖の異常に起因する狭義のミトコンドリア病である。ここではミトコンドリア脳筋症として主に呼吸鎖異常によるミトコンドリア病について概説する。

呼吸鎖はミトコンドリア内膜に5つの複合体として存在する。呼吸鎖異常の成因としては複合体を構成するサブユニットの異常、複合体修飾因子の異常、さらにミトコンドリア内での蛋白合成の異常、ミトコンドリア自体の維持・複製・移動に関わる蛋白の異常により活性低下が惹起され、エネルギー不足となる臓器に症状が現れる。これらの蛋白はミトコンドリアDNA (mtDNA) にコードされるものと核遺伝子にコードされているものがある(表1)。一般に小児期早期に発症する例では核遺伝子異常によるものが多く、より重症のことが多いが、成人でも核遺伝子の異常による症例が近年報告されている。逆にmtDNA異常でも早期に発症し、重症な例も存在し、症状と遺伝子変異は必ずしも相関しない。ミトコンドリア異常はどの臓器にも起こり得るが、個々の症例の症状は均一ではなく同じ遺伝子変異であっても症状には差がみられる。その要因がmtDNA異常の“組織特異性”である。ミトコンドリアは一細胞内に数

その他の治療

- a) Tarnopolsky MA : The mitochondrial cocktail : rationale for combined nutraceutical rherapy in mitochondrial cytopathies. *Adv Drug Deliv Rev* **60** : 1561-1567, 2008
- b) Komaki H et al : Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome C oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta* **1800** : 313-315, 2010
- c) 衣斐 達ほか : ミトコンドリア脳筋症における水素水経口投与の臨床評価(会議録). *神経眼科* **27** [増補1] : 74, 2010

その他の、いまだエビデンスは証明されていないが、ユニークな治療をいくつか紹介する。Tarnopolsky^{a)}はカクテル治療として creatine monohydrate, CoQ10, α リポ酸を使用し、ミトコンドリア異常症患者の乳酸値の低下、酸化ストレスの低下を報告している。日本ではTanakaら^{b)}がCCO欠損のLeigh症候群患児にビルビン酸ナトリウムを使用し運動機能の改善がみられたと報告し、衣斐ら^{c)}は活性酸素抑制を目的に水素水を使用し、検査データの改善を報告している。さらに有効な治療法が多角的に検討されることを期待する。

個から数千コピー存在し、患者では正常mtDNAと異常mtDNAが混在している。その割合が細胞毎、組織毎に異なり、異常mtDNAの割合が“閾値”を超えた臓器に障害が発生し、症状を呈するとされている。この組織特異性が症状の不均一さに加え、診断の困難さの要因にもなっていると考えられる。病態に関与する蛋白、遺伝子異常の解析は進んでいるが、根本的な治療法の開発には至っていない。呼吸鎖の活性の維持、活性酸素障害の抑制による病態の進行抑制が主体であるが、いくつかの新たな治療戦略が報告されており後述する。

表1◀ 病因遺伝子異常と表現型の例

機能	遺伝子	疾患
ミトコンドリア DNA 変異		
呼吸鎖複合体遺伝子	複合体 I-V サブユニット	LHON, MELAS, LS, NARP など
蛋白生成遺伝子	tRNA	PEO, MELAS, MERRF など
	rRNA	難聴
	mtDNA 欠失	PEO, KSS, Pearson syndrome
核遺伝子変異		
呼吸鎖複合体関連遺伝子	複合体 (subunit, assembly) CoQ10 欠損症 (CABC1 など)	LS, GRACILE など myopathy, encephalomyopathy
ミトコンドリア複製, 維持	POLG	PEO, MERRF, MDS, SANDO
	SLC25A4, PE01, twinkle	PEO
	TK2, SUCLA2, DGUOK	MDS
	TYMP	MNGIE
ミトコンドリア移動	OPA1	PEO, 視神経萎縮, 失調, 難聴
	MFN2	CMT2
ミトコンドリア膜輸送	TIMM8A	難聴, ジストニア
	HSPD1	遺伝性痙性対麻痺, 白質ジストロフィー
ミトコンドリア翻訳	DARS2, RARS2	白質脳症
ミトコンドリア内膜脂質	TAZ	Barth syndrome

LHON: Leber's hereditary optic neuropathy, MELAS: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, LS: Leigh syndrome, NARP: neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa, PEO: progressive external ophthalmoplegia, KSS: Kerrns-Sayre syndrome, MERRF: myoclonic epilepsy with ragged red fibers, GRACILE: growth retardation, amino aciduria, cholestasis, ion overload, lactic acidosis and early death, MDS: mitochondrial depletion syndrome, SANDO: sensory ataxic neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia, MNGIE: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, CMT2: Charcot-Marie-Tooth type 2

A 診断と検査

特異的な症状はなく、多彩であり、まずは疑うことが重要である。単一臓器の症状のみのこともあるが、他の要因で説明できない多臓器にまたがる症状があるときはミトコンドリア病を疑うきっかけになる。ミトコンドリア病でみられることの多い筋症状としては外眼筋麻痺、筋力低下、易疲労、横紋筋融解症、心筋伝導障害、心筋症などが、神経症状としては頭痛、嘔気・嘔吐、知的障害、認知障害、痙攣、失調、感音性難聴、網膜色素変性、脳卒中様発作、末梢神経障害などがある。それらに加え、低身長、糖尿病、肝機能障害、消化器症状、汎血球減少などがみられることがある。

検査所見では貧血、肝機能障害など非特異的な異常所見を呈することもあるが、異常のないことも多い。高アラニン血症を伴う高乳酸血症、特に乳酸/ピルビン酸比が20以上の場合、またケトン

体比 (3-OHB/acetate) が3以上のときも呼吸鎖異常が示唆される。

筋症状がみられる場合に筋生検は診断に有用である。筋病理ではGömöri trichrome 変法染色により異常ミトコンドリアが染色される ragged-red fiber (RRF)、コハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性染色で高SDH活性血管 (strongly SDH reactive vessels: SSV) の存在、チトクロームc酸化酵素 (COX) 活性染色による活性欠損像などが特徴的である。

遺伝子検査は既知の変異が同定されれば診断に結びつき、mtDNAの欠失、既知の頻度の高い点変異は保険適用ではないが、検査機関で受注可能なものがある。mtDNAの全周解析、核遺伝子の解析は研究室レベルであり、候補となる核遺伝子は多く、すべてを検索するのは現時点では困難である。また、検査施設が限られるが、罹患臓器あるいは培養線維芽細胞を用いた呼吸鎖酵素活性測

表2◀ミトコンドリア病治療薬

目的	薬品名	用法、用量
呼吸鎖補酵素、抗酸化	CoQ10(ノイキノン)	小児3~5 mg/kg/日, 成人160~400 mg/日
呼吸鎖補酵素 ビタミン補充 抗酸化	ビタミン B ₁ : thiamine ビタミン B ₂ : riboflavin ビタミン B ₆ : pyridoxine L-カルニチン α -リポ酸 ビタミン C ビタミン E ビタミン K ビタミン H: biotin 二水酸化リポ酸	小児10 mg/kg/日 小児30~100 mg/日 小児50~100 mg/日 小児30~60 mg/kg/日, 成人1,000 mg/日 小児10~50mg/kg/日 250~4,000mg/日 小児10 mg/kg/日
抗アシドーシス	重炭酸	
高乳酸血症治療	ジクロロ酢酸(医薬品ではない)	25 mg/kg/日, 末梢神経障害の副作用
欠乏物質、基質の補充	クレアチン 葉酸 コハク酸 L-カルニチン	小児0.08~0.35 g/kg/日, 成人4.5~10 g/日 5~30 mg/日 3~6 g/日 小児30~60 mg/kg/日, 成人1,000 mg/日
血管拡張作用	L-アルギニン	脳卒中様発作時0.5 g/kg 静注 内服脳卒中様発作予防
ステロイド	prednisolone methylprednisolone	1~2 mg/kg/日, 脳卒中様発作時 20~30 mg/kg/日, 脳卒中様発作時
活性酸素スカベンジャー	edaravone	脳卒中様発作時

薬用量については報告により幅があり、保険適用量などとの考慮が必要

定は生化学的診断に有用である。酵素活性低下が証明されれば候補遺伝子検索にもつながりやすい。

これらの血液検査、病理、遺伝子変異の検査は異常がみられれば診断に結びつくが、異常が同定されなくても否定はできない。

B 治療の一般方針

現時点では支持療法、対症療法が主体となる。抗痙攣薬として valproate sodium はミトコンドリアの酸化的リン酸化を抑制するとされ、できれば使用しないほうが良いとされている。同様に barbitol, tetracycline, chloramphenicol, aminoglycoside も避けたほうが良いとされている。ミトコンドリア病として治療適応のある薬剤はないが、表2のような治療薬がある。呼吸鎖の基質や補酵素、不足物質の補充、活性酸素の抑制が主な治療薬の作用機序である。これらは個々の症例で有効性が報告されるが、効果は一定せず、

小規模のコントロールスタディが施行されているが、有効性は確立されていないものがほとんどである。しかし、ミトコンドリア障害が疑われる際には各種ビタミンや補酵素の使用は試みて良いと考えられる。CoQ10欠損症におけるCoQ10の補充、MELAS脳梗塞様発作におけるL-アルギニン療法などの知見は蓄積されているが、近年の新たな治療としてMNGIEにおける同種幹細胞移植がある。MNGIEはチミジンホスホリラーゼをコードした核遺伝子の異常であり、チミジン生合成の障害であり、これまで酵素活性改善のために血小板輸注などが行われたが、効果が一時的であった。幹細胞移植が小規模であるが施行され有効性が確認されてきている¹⁾。また、いまだ研究レベルであるが、PPAR/PGC-1 α 経路の活性化薬の有効性が報告されている。PGC-1 α は転写共役因子でミトコンドリア生合成を促進する機能が確認され、マウスや患者筋細胞で呼吸鎖活性の上昇や症状発現の遅延が報告されている^{2,3)}。

C | 生活指導

多臓器にまたがる疾患であり、包括的な医療が必要となる。筋症状のある患者でも有酸素運動は筋力改善、維持に有効であるとされる。

文 献

1) Halter J et al : Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) : a consensus conference proposal for a standardized approach. Bone Marrow Transplant 46 :

330-337, 2011

2) Wentz T et al : Activation of the PPAR/PGC-1 α pathway prevents a biogenetic deficit and effectively improves a mitochondrial myopathy phenotype. Cell Metab 8 : 249-256, 2008

3) Srivastava S et al : PGC-1 α/β induced expression partially compensate for respiratory chain defects in cells from patients with mitochondrial disorders. Hum Mol Genet 18 : 1805-1812, 2009

▶ REM睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder ; RBD)

はじめに

レム睡眠(rapid eye movement sleep ; REM睡眠)は急速眼球運動、脳波の速波、骨格筋の脱力を特徴とする睡眠段階である¹⁾。REM睡眠中には鮮明な夢をみることが多いが、REM睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder ; RBD)はこのREM睡眠中に夢内容に一致した異常行動を起こし、しばしば自分自身やベッドパートナーが怪我をしてしまう睡眠随伴症である²⁾。病態の機序としては脳幹のREM睡眠制御の障害が考えられている。以前より神経疾患に合併する続発性のRBDの報告はあったが、最近パーキンソン病(PD)、レビー小体型認知症(DLB)、多系統萎縮症(MSA)などの α -シヌクレイン陽性の細胞内封入体を有するシヌクレインパチーと総称される神経変性疾患に進展する症例が報告され、これらの病前症状の可能性があると注目されている。

1 レム睡眠行動異常症について

1987年に SchenckらがRBDを睡眠随伴症の1つとして報告している²⁾。その後International Classification of sleep disorderが診断基準を作成し、2005年に改訂された。それによれば夢内容の行動化により怪我をしたり、怪我をしてもおかしくないような睡眠中の行動化の病歴があるか、終夜脳波(polysomnography ; PSG)実施中のREM睡眠期に異常な行動化があるかの少なくともどちらかの事象があるとともに、PSG上REM sleep without atonia (RWA)の存在が確認されることがRBD診断の必須項目となっている。RBDと類似した夜間の異常行動はてんかん発作でもみられることがあり、他の睡眠疾患、内科・神経・精神科疾患、薬剤やアルコールの影響によってもRBD類似症状が生じることがあるため、これらを除外する必要がある。これらを満たすものをRBDと定義している(表1)³⁾。2005年の改訂でPSGでのRWAの検出が必須となった。PSG上REM睡眠は急速な眼球運動、骨格筋の脱力、 α 波、 β 波の混在が特徴であるが(図1)、RBD患者ではオトガイ筋、下肢の骨格筋の脱力の消失したRWAが出現する(図2)。このRWAは通常のREM睡眠で認められる骨格筋の収縮抑制が障害された状態である。RWAに関してはLapierreが基準を提示していたが⁴⁾、2007年 American Association Sleep Medicine (AASM)は、RWAをオトガイ

表 1. RBD の診断基準

1. 終夜脳波上の REM sleep without atonia の出現
2. 下記のどちらか1つの症状： ①病歴にて怪我をしたり、怪我をしてもおかしくないような睡眠に関連した行動がある(夢内容の行動化など) ②終夜脳波中に REM 睡眠時に異常な行動が出現する
3. REM 睡眠に関連した発作を起こすような脳波上でんかん発作波を除外する
4. その他の睡眠疾患、内科疾患、神経疾患、精神疾患、薬剤服用、アルコール飲用などを除外する

(文献3)による)

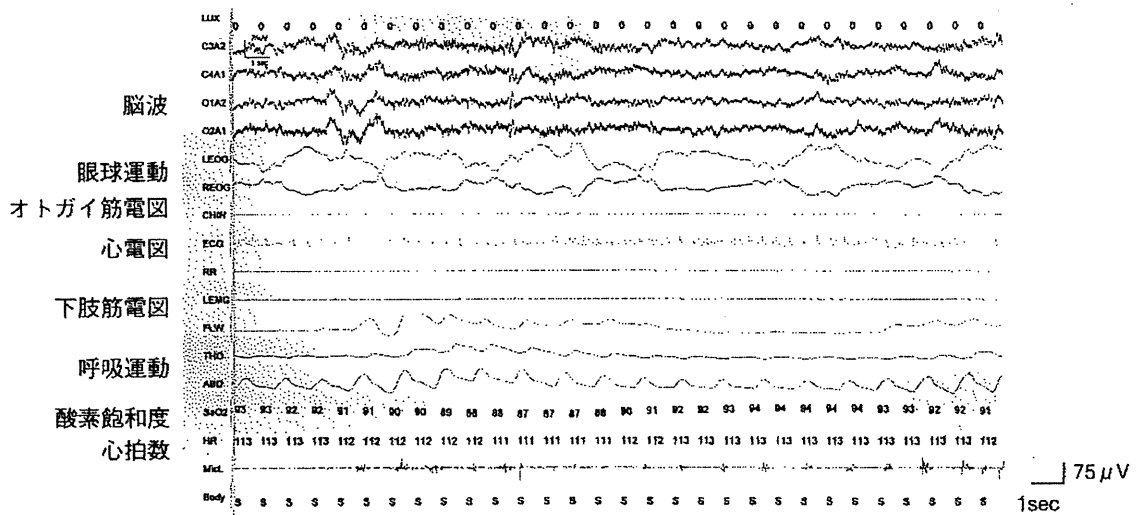


図 1. 正常な REM 睡眠

脳波上 α 、 β 波の混在があり、急速眼球運動が出現している。同時に、オトガイ、下肢筋電図とも収縮が抑制されている。

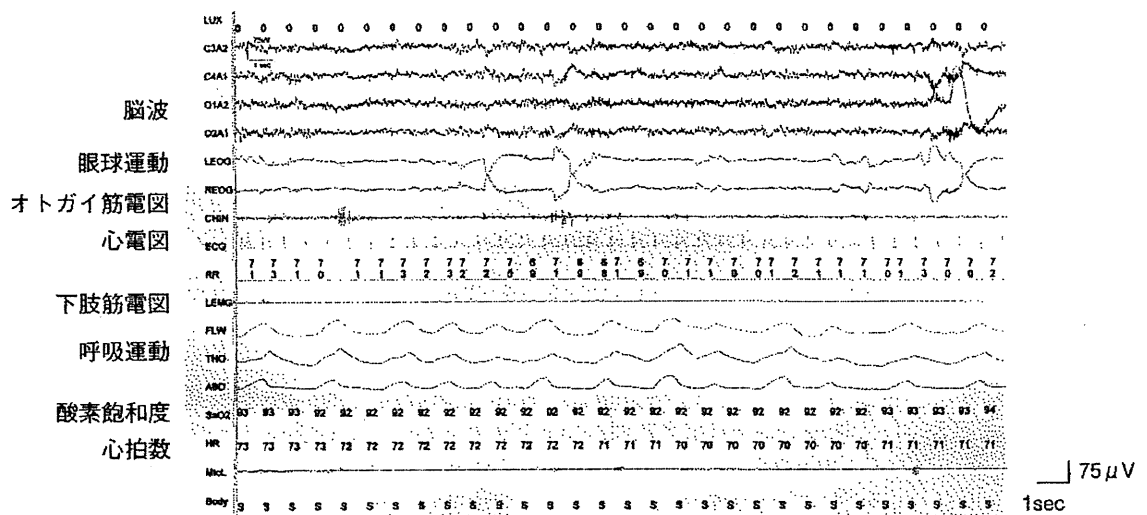


図 2. REM sleep without atonia (RWA)

図1と同様に、脳波上 α 、 β 波の混在があり、急速眼球運動が出現している。しかし、正常な REM 睡眠と異なりオトガイ筋電図に筋放電の出現を認めている。

イ筋において少なくとも背景脳波の4倍以上の振幅を有する phasic EMG の存在か持続的な筋収縮が30秒間の半分以上を有するか、下肢に2秒以上の筋収縮を認めるものと定義している⁵⁾。

REM睡眠中には鮮明な夢をみることが多いが、これは情動系が活発になっているためと考えられる。この情動系は脊髄の前角細胞に入力しているが、REM睡眠中には脳幹のREM睡眠制御系が前角細胞に対し抑制的に作用する。これによって情動系から出力される骨格筋の収縮は抑制されている。古くはネコを使った実験で脳幹の破壊実験を行い夢幻様運動を起こし、この病態における脳幹の関与を報告している。さらに最近のネコを使った実験よりREM睡眠は情動系の抑制と骨格筋脱力の出現が重要であり、骨格筋脱力はコリン系の橋脚被蓋核 (peduclopontine nucleus ; PPN) と外背側被蓋核 (laterodorsal tegmental nucleus ; LDTN)、アドレナリン系の青斑核 (locus coeruleus ; LC) が延髄巨大細胞網様体 (medullary magnocellular reticular formation ; MCRF) を介して起こしていることがわかっている。また、ネズミの実験よりネコのLCに相当する下外側背側核 (sublalar dorsal nucleus ; SLD) がREM睡眠を促進する働きをもっており、反対に中脳水道周辺腹外側灰白質 (ventrolateral part of the periaqueductal grey matter ; vIPAG)、外側橋被蓋 (lateral pontine tegmen-

- ▶ 橋脚被蓋核 (PPN)
- ▶ 青斑核 (LC)
- ▶ 下外側背側核 (SLD)

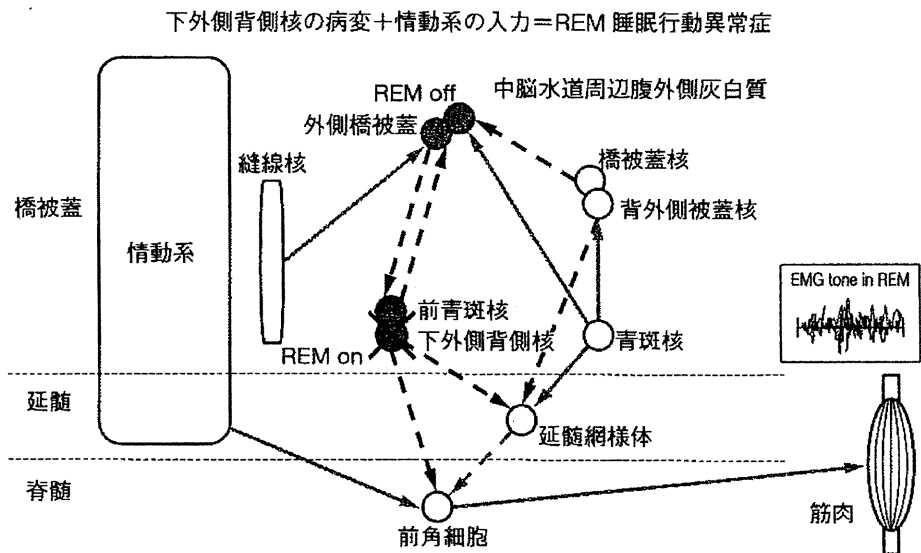


図3. REM睡眠行動異常症の病態生理

REM睡眠を促進するREM on (下外側背側核、前青斑核)とREM睡眠を抑制するREM off (中脳水道周辺腹外側灰白質、外側橋被蓋)が相互に干渉してREM睡眠の制御を行っている。REM睡眠時には、下外側背側核より直接、間接(延髄網様体を介して)的に脊髄前角細胞に抑制を行っているが、下外側背側核の障害により情動系からの出力への抑制が弱くなり、RWAの出現、夢内容の行動化が起こる。

(Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al : Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain 130 : 2770-2788, 2007 による)

tum ; LPT) は REM 睡眠を抑制していることが示されている¹¹⁾。ネコの LC、ネズミの SLD が直接障害されたときに RWA は出現し、間接路である MCRF のみが障害されても RWA は出現しない。このことより LC、SLD の障害が RBD の主病変と考えられている (図 3)⁶⁾。

一方、ヒトにおいては頭部 MRI の検討で中脳と橋被蓋部の病変が示唆されており、病理解剖より黒質 (substantia nigra ; SN)、LC、PPN、LDTN の神経脱落を示唆する所見が示されている。しかし、ヒトにおけるネコの LC、ネズミの SLD に相当する部分は明らかになっておらず、RBD の機序はいまだ不明なままである。

2 レム睡眠行動異常症からパーキンソン病への進展

Chaudhuri と Naidu は PD の種々の非運動症状を提言し、その中に RBD も含んだ睡眠障害も挙げ、特に便秘、嗅覚障害、RBD、うつについては PD の運動症状以前の特徴として挙げている⁷⁾。それを裏づけるものとして特発性 RBD (iRBD) 患者の PD 患者との共通点が挙げられる。嗅覚機能については、iRBD 患者が健常対象者より嗅覚閾値、分別力、識別力共に低下しているとの報告がある。線条体ドパミンの機能障害も iRBD は PD の病側の対側と同程度であるとの報告がある。また iRBD 患者は PD 患者と同程度の MIBG 心筋シンチの取り込み低下がみられたとの報告がある。さらに、iRBD 患者の剖検例では青斑核と黒質に神経細胞脱落とともにレビー小体病の出現が認められている。このように、RBD は PD の病前症状の可能性があると注目されている。

iRBD から PD への報告としては、Schenck らが 29 人の iRBD 患者を 13 年間フォローした結果、11 人が PD と診断され⁸⁾、さらに 20 年後には 26 人中 17 人にパーキンソニズムや認知症の出現がみられたと報告している。同様に、Iranzo らは 39 人の iRBD が 11 年後には PD 9 人、DLB 6 人、MSA 1 人に進展したと報告している⁹⁾。この iRBD から PD の進展について最近、Postuma らは生存曲線を使用し神経変性疾患へのリスクを見積もっている。彼らは 93 人の iRBD 患者のフォローより神経変性疾患への 5 年リスクは 17.7%、10 年リスクは 40.6%、12 年リスクは 52.4% で、その大多数は PD か DLB であったと報告している¹⁰⁾。これらの所見は Braak が提唱している PD 進行の神経病理段階と合致している¹¹⁾。RBD の主な病変と考えられる青斑核は Braak 病理段階 2 で障害され、これは PD の運動症状出現である Braak 病理段階 3 よりも早期にあたり、RBD が PD の病前症状という仮説と合致する (図 4)。

また、RBD は PD だけでなく、DLB、MSA などのシヌクレイノパチーとの合併も多く報告されており、RBD とシヌクレイノパチーの関連が示唆されている¹²⁾。

▶ Braak が提唱している PD 進行の神経病理段階

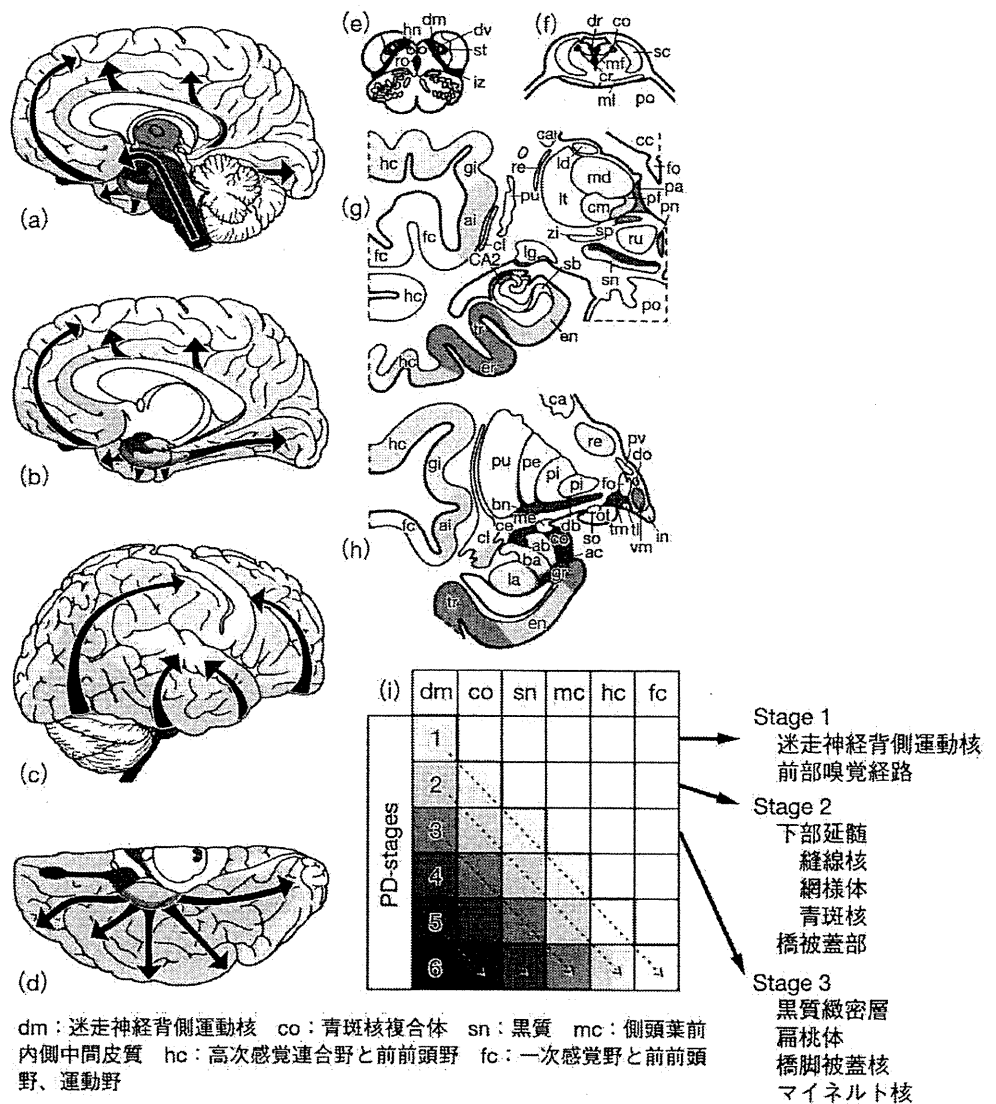


図4. パーキンソン病の神経病理段階

Braak 仮説によれば、PD 症状に出現する黒質緻密層に神経変性が出現する Stage 3 の前に RBD の責任病巣と考えられる青斑核などが Stage 2 で神経変性が出現することになる。このことは RBD の PD への病前症状を支持している。

(Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al : Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24 : 197-211, 2003 より改変)

3 パーキンソン病に合併するレム睡眠行動異常症

RBD は、PD の病前症状としてだけでなく、PD 発症後の経過中にも合併が多く報告されている。Gagnon らは PD 患者 33 人のうち、19 人 (58%) に PSG 上 RWA を認め

る症例を認め、そのうち11人がRBD症状を認めたと報告している¹³⁾。PD経過中のRBD症状を検討したものとしては、Gjerstadらは231人のPDを質問紙で評価し、4年後に14.6%、8年後に27%にRBD症状を認めたと報告している¹⁴⁾。一方、Lavaultらは61人のPDのうち、インタビューにて2005年に64%、2007年に52%がRBD症状を認めており、RBD年発現率は9%、年消失率14%であると報告し、PD経過中のRBD症状が変動するものであることを示している¹⁵⁾。このように、RBDはPD発症後、経過中にもRBDの症状が新規に発症することも多い。

4 パーキンソン病に合併するレム睡眠行動異常症の特徴

RBDを合併したPD患者にはいくつかの特徴が報告されている。PDの臨床背景を比較した報告ではRBD合併例ではPDの罹病期間が長く、レストレスレッグス症候群の頻度が多い。非振戦優位型のPDでRBD合併が多い。さらに、RBD合併例では起立性低血圧の頻度が多く、立位による収縮期血圧の低下も大きかった。iRBDとRBD合併PDはRBD合併のないPDや健常成人より認知機能が障害されていた。このようにRBDを合併するPDは病歴が長く、非振戦優位型が多いとともに、RBDはPDにおいて自律神経障害や認知機能のリスクファクターになるのかも知れない。

5 臨床現場でのレム睡眠行動異常症スクリーニング

RBDは人口あたり0.5%の有病率といわれているが、video PSGにおいてほとんどの運動症状が軽度であり、暴力的なエピソードはほんの一部であると報告されている。軽症のRBDではPSGなしでは診断できないこともあり、RBDに特異的な質問紙が必要である。Stiasny-KolsterらはRBD screening questionnaire (RBDSQ)を作成した。RBDSQは陽性項目を1点として4.5点をcut-offとした場合にRBDのスクリーニングに使用できることを示している¹⁶⁾。これらの日本語版をMiyamotoらがRBDSQJ(表2)として発表しており¹⁷⁾、臨床現場でのRBDのスクリーニングとしてiRBDに使用できる。今後はPD合併RBDにも検討が必要である。

▶ RBDSQJ

6 レム睡眠行動異常症への対策

RBDへの対策としては、PD合併RBDに特異的なものではなく、iRBDに準じて行うこととなる。対策としては、睡眠環境の整備が必要である。RBDでは夢見様行動による暴力行為で本人およびベッドパートナーが怪我をする可能性がある。まずはベッド

表2. RBDSQJ

1. とてもはっきりした夢を時々みる。
2. 攻撃的だったり、動きが盛りだくさんだったりする夢をよくみる。
3. 夢をみているときに、夢の中と同じ動作をすることが多い。
4. 寝ているときに腕や足を動かしていることがある。
5. 寝ているときに腕や足を動かすので、隣で寝ている人に怪我を負わせたり、自分が怪我をしたりすることもある。
6. 夢をみているときに以下の出来事が以前にあったり、今もある。
 - 6.1: 誰かとしゃべる、大声でどなる、大声でののしる、大声で笑う。
 - 6.2: 腕と足を突如動かす/けんかをしているように。
 - 6.3: 寝ている間に、身振りや複雑な動作をする(例:手を振る、挨拶をする、何かを手で追い払う、ベッドから落ちる)。
 - 6.4: ベッドの周りの物を落とす(例:電気スタンド、本、メガネ)。
7. 寝ているときに自分の動作で目が覚めることがある。
8. 目が覚めた後、夢の内容をだいたい覚えている。
9. 眠りがよく妨げられる。
10. 以下のいずれかの神経系の病気を、以前患っていた、または現在患っていますか(例:脳卒中、頭部外傷、パーキンソン病、むずむず脚症候群、ナルコレプシー、うつ病、てんかん、脳の炎症性疾患)。

(文献17)による

パートナーの安全のため、同室での睡眠は控えた方がよい。寝具としては転倒による怪我もあるため、床に布団を敷いて寝ることが推奨される。また、割れものや壊れものなどの暴力行為時に怪我の原因になり得る物品は置かない方がよい。また、窓の鍵をかけることも必要である。これらの対策を行うべきである。

▶ クロナゼパム

薬物のファーストチョイスとしてはクロナゼパムが勧められる。これは Schecnkらにより iRBD 89%の患者に有効と報告されている²⁾。われわれは幻覚を有するPD患者がRWAを有していることが多いのを確認し、8例の幻覚を有するPD患者に眠前クロナゼパム0.5~2.0mgを使用し、5例で有効であり、RWAの量が減少したことを報告した。このようにPD合併RBDにおいてもクロナゼパムは有効であると考えられる。

また、RBDはシヌクレイノパチーとの関連よりドパミン欠乏も原因の1つとして考えられている。ドパミン製剤の加療としては、PD合併RBD 3症例においてL-ドパが有効であった報告がある。さらに、ドパミンアゴニストであるプラミベキソールを使用した報告として、iRBD症例89%が症状軽快したというものがある一方、PD合併RBD 11例においては症状の変化がなかったと一定の見解は得られていない。また、PDとともにRBDの合併が多いDLBにおいてドネペジルが有効であった3症例の報告がある。

▶ メラトニン

一般的にはRBDにおいては、クロナゼパムがレベルAであるが、認知症、歩行障害、睡眠時無呼吸症候群の合併例では使用しにくく、副作用の少ないメラトニンがレベルBとして推奨されている¹⁸⁾。メラトニンに関しては、Kunzらが5ヵ月間フォローで有効であった症例報告を行い、さらにRBD 6人中5人で劇的に改善し、RWAの改善も

みられたと報告している。最近では、このRWAの正常化を8人のRBD患者で double-blind, placebo-controlled trial にて確認している¹⁹⁾。また、Boeveらは14人中12人で有効であり、そのうち8人が1年間フォローでも有効だったとの報告している²⁰⁾。本邦においてはメラトニンが薬剤としての使用が困難な状況があり、2010年度より新規導入されたメラトニン受容体作動薬がRBD症状にも効果があるのかは、興味のあるところである。

このようにRBDの機序については不明な点が多いが、ドパミン、セロトニン、コリン系などの種々の薬剤での有用性が報告されており、今後RBDの機序解明、治療法の確立のためにも多数例の検討が必要である。

おわりに

PDの病前症状としてのRBDやPDのRBD合併頻度、PDとの類似性、PD合併RBDの特徴、RBDへの対策を示した。RBDはPDの非運動症状だけでなく、自律神経障害や認知機能障害のリスクとなる可能性がある。しかし、これらの結果を結論づけるにはまだ早く、病理検討を含んだ多数例の検討がまだ必要である。

さらに、機序においても不明確な部分も多く、治療法も確立していないのが現状である。しかし、臨床現場においてはRBDの早期発見、治療介入も必要であるので、RBDSQなどスクリーニングのうえ有効と思われる治療法を試みる必要がある。

(野村哲志、井上雄一、中島健二)

【文献】

- (1) Lu J, Sherman D, Devor M, et al : A putative flip-flop for control of REM sleep. *Nature* 441 : 589-594, 2006.
- (2) Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, et al : Rapid eye movement sleep behavior disorder : A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 257 : 1786-1789, 1987.
- (3) American Academy of Sleep Medicine : REM sleep behavior disorder. *International classification of sleep disorders ; diagnostic and coding manual, 2nd ed*, pp148-152, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005.
- (4) Lapiere O, Montplaisir J : Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder ; development of a scoring method. *Neurology* 42 : 1371-1374, 1992.
- (5) American Sleep Disorders Association : *Manuals of the scoring of sleep and associated events ; Rules, technology, and technical specifications*. pp42-43, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2007.
- (6) Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al : Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130 : 2770-2788, 2007.
- (7) Chaudhuri KR, Naidu Y : Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 255 : S33-S38, 2008.
- (8) Schenck C, Bundlie S, Mahowald MW : Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.

- der. *Neurology* 46 : 388-393, 1996.
- (9) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamoria J, et al : Rapid-eye-movement sleep behavior disorders as an early marker for a neurodegenerative disorder ; a descriptive study. *Lancet Neurol* 5 : 572-577, 2006.
 - (10) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette MV, et al : Qualifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72 : 1296-1300, 2009.
 - (11) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al : Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24 : 197-211, 2003.
 - (12) Iranzo A, et al : The clinical and pathological relevance of RBD in neurodegenerative disease. *Sleep Med Rev* 13(6) : 385-401, 2009.
 - (13) Gagnon JF, Medard MA, Fantini M, et al : REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59 : 585-589, 2002.
 - (14) Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, et al : Occurrence and clinical correlates of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 : 387-391, 2008.
 - (15) Lavault S, Leu-Semenescu S, du Montcel ST, et al : Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol* 257 : 1154-1159, 2010.
 - (16) Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, et al : The REM sleep behavior disorder screening questionnaire ; A new diagnostic instrument. *Mov Disord* 22(16) : 2386-2393, 2007.
 - (17) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al : The REM sleep behavior disorder screening questionnaire ; validation study of a Japanese version. *Sleep Med* 10(10) : 1151-1154, 2009.
 - (18) Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al : Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 15 : 85-95, 2010.
 - (19) Kunz D, Mahlberg R : A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res* 19 : 591-596, 2010.
 - (20) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ : Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurological disorders ; results in 14 patients. *Sleep Med* 4 : 281-284, 2003.

パーキンソン病における認知症の臨床的特徴

Clinical features of dementia in Parkinson's disease

古和 久典 Hisanori Kowa, 中島 健二 Kenji Nakashima

はじめに

パーキンソン病には、運動障害のほかに便秘や起立性調節障害などを含む自律神経障害、嗅覚障害、痛み、睡眠障害、精神症状などの多彩な症状が認められ、非運動症状と総称される。非運動症状の一部は運動症状に先行して起きていることから病態解明の観点から着目されている。一方、認知機能障害や認知症、うつ、無欲動、行動制御障害などの精神症状の発現は、薬剤などによる治療を困難とし、多くの介護を要するため、家庭生活や社会生活を営む上で大きな支障となることが示唆されている。パーキンソン病に伴う認知症は、アルツハイマー型認知症、血管性認知症とともに高齢者認知症の三大原因疾患の1つである。

本稿では、パーキンソン病における認知障害の臨床的特徴について、初期診断や、表1に示すようなパーキンソニズムを伴う認知障害との鑑別診断の可能性といった観点から概説する。

なお、参照する既報告の記載に基づいて、認知症を伴うパーキンソン病 (dementia associated with Parkinson's disease : PDD)、レビー小体型認知症

表1 認知障害を伴うパーキンソン病の鑑別疾患

アルツハイマー型認知症 Alzheimer disease
血管性認知症 Vascular demetia
進行性核上性麻痺 Progressive supranuclear palsy
大脳皮質基底核変性症 Corticobasal degeneration
多系統萎縮症 Multiple system atrophy
クロイツフェルト・ヤコブ病 Creutzfeldt-Jakob disease
正常圧水頭症 Normal pressure hydrocephalus
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism
薬剤誘発性パーキンソニズム Drug-induced parkinsonism
その他 Others

表2 認知障害を伴うパーキンソン病の点有病率

Study	Year	Area	Age range (yr)	Mean age (yr)	PDD/PD (%)	Prevalence*	
						PD	PDD (in general population)
Pollock	1966	New Zealand	All	73	8.3	106	9
Martilla	1976	Finland	All	68	29	120	35
Mutch	1986	Scotland, UK	All	—	37.3	164	61
Snow	1989	Canada	All	72	20	69	14
Okada	1990	Japan	20+	67	17.1	82	14
Mayeux	1992	New York, USA	60+	75	41.3	99.5	41
Riedel	1992	Germany	All	70.5	17.5	ND	—
Wang	1994	Taiwan	50+	77	16.7	170	28
Tison	1995	France	All	82	27.6	ND	—
Sutcliffe	1995	UK	All	ND	41.1	121	50
Wang	1996	Taiwan	50+	71	13	119	16
Aarsland	1996	Norway	All	74	27.3	111	30
Melcon	1997	Argentina	40+	—	15.7	207	32
Hobson	2004	Wales, UK	65+	74	48.2	ND	—
Foltynie	2004	UK	All	72	8.2	ND	—
Athey	2005	UK	All	74	22.9	148	—
de Lau	2005	Rotterdam, NL	55+	78.3	22.2	142	—

*Per 100,000 persons

Aarsland D, et al. Mov Disord 20 : 1255-1263, 2005, Aarsland D, et al. J Neurol Sci 289 : 18-22, 2010 より作成

認知症患者 100%で認められている¹¹⁾。Dementia Rating Scale の記憶に関する項目を用いた検討では、PDD と DLB は同様の障害を認めるが、アルツハイマー型認知症ほど重症でないことが示されている¹²⁻¹⁶⁾。PDD では手掛かり記憶再生能力の低下^{17, 18)} や言語・非言語の両面での障害が認められる¹⁹⁾、といった特徴が示されている。PDD における記憶力低下は、アルツハイマー型認知症に比して次に述べる遂行機能障害のより強い関与が示唆されている¹⁷⁾。

遂行機能に関する検査では、言語流暢性に関しては PDD でアルツハイマー型認知症相当あるいはそれ以上に障害され、Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) における言語性下位項目の「類似」や、Raven's Progressive Matrices, Wisconsin Card Sorting Test では、PDD でパーキンソン病に比してより強く障害されてい